



ANALYSE PRATIQUE DU MEDICAMENT



Coordonnateur
D. PRADEAU



L'ANALYSE
PRATIQUE
DU MÉDICAMENT

sous l'égide de l'**APHIF**

Association de Pharmacie Hospitalière de l'Île-de France

L'ANALYSE PRATIQUE DU MÉDICAMENT

Préface
de **Yves COHEN**

Coordonnateur
Dominique PRADEAU



Editions Médicales Internationales

Allée de la Croix-Bossée
F 94234 Cachan Cedex

LES OUVRAGES DE LA COLLECTION APHIF
(ouvrages publiés sous l'égide de l'Association de Pharmacie Hospitalière de l'Île-de-France)

Chez Éditions Médicales Internationales

HYGIÈNE HOSPITALIÈRE PRATIQUE
Coordonnateurs : A. Dauphin, J.C Darbord
736 p., 15,5 x 24, 2^e éd. 1988, nouveau tirage
1990.

LES MATIÈRES PLASTIQUES
À USAGE PHARMACEUTIQUE
Propriétés générales et biotechniques
Coordonnateur : E. Postaire
568 p., 15,5 x 24, 2^e éd. 1991.

PHARMACIE CLINIQUE
Stratégies et communications
Introduction à la pratique des stages
European Society of Clinical Pharmacy
96 p., 15,5 x 24, 1990.

L'ANALYSE PRATIQUE DU MÉDICAMENT
Coordonnateur : D. Pradeau
1072 p., 15,5 x 24, 1992.

Chez Frison-Roche

LE BON USAGE DES MÉDICAMENTS
J.-M. Descoutures et Coll.
410 p., 15 x 21, 1988.

TABLES D'UTILISATION DES MÉDICAMENTS
P. de Brandt et Coll.
264 p., 11,5 x 18, 1988.

GUIDE DU MATÉRIEL MÉDICO-CHIRURGICAL
A. Dauphin et Coll.
464 p., 15 x 21, 1988.

MÉDICAMENTS, HEURE, TABAC ET ALIMENTATION
J.-L. Saulnier, M. Talbert
236 p., 15 x 21, 2^e éd. 1988.

© TEC & DOC – LAVOISIER, 1992
11, rue Lavoisier - F 75384 Paris Cedex 08

ISSN : 0297-8857
ISBN : 2-85206-658-0

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre Français du Copyright (6 bis, rue Gabriel-Lauvain, 75010 Paris), est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et, d'autre part, les analyses et courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (loi du 11 Mars 1957 art. 40 et 41 et Code Pénal art. 425).

Préface

Voici donc un traité de Chimie Analytique fait par des pharmaciens pour des pharmaciens.

Monsieur Dominique PRADEAU, chef du Service de Contrôle Physico-Chimique à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, a su amener à lui, grouper et orienter quarante pharmaciens, principalement hospitaliers mais aussi officinaux, à l'occasion universitaires, afin de rédiger *L'Analyse pratique du médicament*.

La première rencontre avec l'ouvrage suscite un sentiment d'admiration devant la réussite à la mesure de l'ampleur du projet, de la diversité des sujets abordés, de la haute qualification des auteurs et du but précis assigné à cette cohorte de spécialistes.

Il est vrai que le médicament a un visage multiple : il peut être un gaz médical, une plante, un composé chimique simple ou complexe, dans sa présentation propre à l'usage humain et parfois à l'usage vétérinaire. Le médicament est constitué du principe actif, des substances auxiliaires (ou excipients) qui contribuent à sa présentation, au « poids médicinal », du récipient qui le contient et des mentions portées sur l'étiquette accolée au récipient.

Tout doit être contrôlé, de la pureté du gaz, des éléments microscopiques de la plante, de la pureté du composé chimique actif, de sa structure en trois dimensions, des phases des excipients, de la texture du récipient, de l'exactitude des textes étiquetés.

Sont impliqués, dans cette recherche assidue de la qualité, des connaissances allant de la physique de la matière ou de la physique corpusculaire, à la biologie moléculaire, laquelle sous-tend les biotechnologies sources de nouveaux principes actifs.

Le médicament fait appel à des connaissances scientifiques diversifiées et pourtant approfondies qui trouvent leur unité dans le souci constant de la santé publique. En amont de sa réalisation, une expérience solide est demandée au producteur dans les techniques de la chimie, de la botanique, de la productique ; en aval, prédomine l'analyste habile à mettre en œuvre la thermodynamique, la protométrie, la spectrométrie ou encore l'immunométrie et j'en passe.

Rédigé par des scientifiques aiguisés à la pratique quotidienne de l'analyse, maîtres de la théorie mais conscients de ses limites, capables de choisir entre plusieurs options pour ne retenir que la meilleure, la plus efficace, la plus reproductible, ce traité tient son originalité des développements scientifiques

concis, quoique bien étayés, et d'un abord pratique, vécu et documenté, des exposés utiles au pharmacien praticien confronté, dans son isolement au sein de son laboratoire, à un devoir constant et répété de qualité ou à des difficultés inopinées. Ce pharmacien praticien trouvera dans le corps de l'ouvrage une réponse aux questions que lui pose l'exercice si divers de sa profession.

En effet, les auteurs, pharmaciens hospitaliers eux-mêmes, connaissent la situation de leurs confrères et entendent les éclairer avec précision. Ils sont dans la tradition instaurée par un savant pharmacien, Charles MORIN (1910-1972) qui, de 1933 à 1972, a œuvré au laboratoire des Essais de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, y a inventé des méthodes d'analyse susceptibles d'être employées dans les hôpitaux, la plus célèbre étant la réaction d'identification de l'atropine par l'acide nitrique en milieu potassique, dite réaction de Vitali-Morin, et y a formé de nombreux élèves que l'on retrouve parmi les signataires de ce traité.

L'ouvrage comprend dix parties, elles-mêmes subdivisées en chapitres.

L'introduction aborde le caractère réglementaire de l'analyse des médicaments, la notion d'assurance de la qualité, la validation des méthodes.

Viennent ensuite les neuf autres parties qui traitent des méthodes physiques simples (thermoanalyse, réfractométrie, microscopie, viscosité, entre autres), des méthodes chimiques (notamment protométrie, complexométrie, oxydo-réductimétrie), des méthodes instrumentales chromatographiques et spectrométriques, jusqu'aux plus récentes comme la spectrométrie de masse ou la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire, les méthodes instrumentales électrochimiques, les méthodes biologiques (titrage microbiologique des antibiotiques, recherche des pyrogènes, détection des endotoxines bactériennes par le lysat d'amœbocyte de limule, contrôle de stérilité microbienne, par exemple). Les dernières parties sont consacrées aux analyses des matières premières, des formes pharmaceutiques, des médicaments dans les milieux biologiques.

Une bibliographie, récente et abondante sans excès, complète chacun des chapitres. L'ouvrage s'achève sur des annexes (telles que la liste des centres antipoison français) et un index des matières.

Ce traité sera d'une grande aide au praticien hospitalier, à l'industriel, à l'universitaire dans la mise en œuvre de méthodes modernes d'analyse des médicaments. Dans la profession et hors de la profession pharmaceutique, il devrait rencontrer un grand succès car il pourrait servir en cosmétologie, en hydrologie, dans le secteur agroalimentaire.

Le Président de la Commission nationale de la Pharmacopée française a été heureux de rédiger cette préface en témoignage de l'estime qu'il porte au travail effectué par les experts tant dans les commissions que dans les laboratoires et dont plusieurs ont collaboré à cet ouvrage.

Professeur Yves Cohen
Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie
Université de Paris XI

Liste des auteurs

ACEZAT-MISPELTER F.	Pharmacien, Laboratoire Sandoz Rueil-Malmaison (HAUTS-DE-SEINE).
ANTIGNAC S.	Interne, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (PARIS).
BELLANGER-POINTEREAU A.	Pharmacien des Hôpitaux, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (PARIS).
BELLENGER P.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Saint-Louis (PARIS).
BOCQUET-BRICKLEY V.	Interne, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (PARIS).
BOIME A.	Inspecteur général adjoint des Installations classées de la Préfecture de Police. Pharmacien des Hôpitaux, Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris (PARIS).
BROSSARD D.	Professeur de Pharmacie galénique, faculté de Paris V (PARIS) – Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital de Saint-Germain-en-Laye (YVELINES).
CHAIGNEAU M.	Directeur honoraire, Laboratoire de Recherche sur les gaz du C.N.R.S, Faculté Pharmacie Paris V (PARIS).
COURTEILLE F.	Pharmacien assistant des Hôpitaux, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
DARBORD J.-C.	Professeur de Bactériologie-Virologie, Faculté Paris V (PARIS) – Pharmacien des Hôpitaux, Laboratoire de contrôle P.C.H. (PARIS).
DEBEAUMARCHE M.	Président honoraire de la Société des Pharmaciens Agréés (PARIS).
DETOLLE S.	Interne en Pharmacie, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
FARINOTTI R.	Professeur de Pharmacie Clinique, faculté de Paris XI (HAUTS-DE-SEINE) – Pharmacien des Hôpitaux, Groupe hospitalier Bichat-Claude Bernard. (PARIS).
GIARD-POISSON N.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Spécialisé – Villejuif (VAL-DE-MARNE).
GIRAUD C.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Louis Mourier – Collobes (HAUTS-DE-SEINE).
GODRY V.	Docteur ès Sciences, Université Paris V (PARIS).
GROSSIORD J.-L.	Maître de Conférence, Docteur ès Sciences Pharmaceutiques, Laboratoire de Physique Pharmaceutique U.R.A.-C.N.R.S 1218 – Faculté Paris XI (HAUTS-DE-SEINE).
GUILLLOT E.	Interne, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (PARIS).
GUYOMARD S.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Cochin (PARIS).
HAMON M.	Professeur de Chimie Analytique, Faculté Paris XI (HAUTS-DE-SEINE) – Pharmacien Chef, Hôpital Necker (PARIS).

HAZEBROUCQ G.	Professeur de Pharmacie Clinique, Faculté Paris XI (HAUTS-DE-SEINE) – Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Cochin (PARIS).
LEBELLEY A.-Y.	Interne en Pharmacie, Hôpital Bicêtre (VAL-DE- MARNE)
LEGAUDU A.	Technicien de laboratoire, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
LE HOANG M.-D.	Docteur en Chimie, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
LEMARQUAND S.	Interne en Pharmacie, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
LIKFORMAN J.	Maître de Conférences de Physique, Faculté Paris V (PARIS) – Pharmacien des Hôpitaux, Pharmacotechnie P.C.H. (PARIS).
MOLLET M.	Pharmacien des Hôpitaux, Inspecteur Général des Services Pharmaceutiques – Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (PARIS).
MONTAGNIER C.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Jean-Verdier, Bondy (SEINE-SAINT-DENIS).
PASCAL C.	Pharmacien des Hôpitaux, Société Rhône-Poulenc Santé – Vitry-sur-Seine (VAL-DE-MARNE).
PETIOT J.	Ingénieur chimiste, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
PRADEAU D.	Maître de Conférence de Chimie Analytique, Faculté Paris XI (HAUTS-DE-SEINE) - Pharmacien des Hôpitaux, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
PRADIER F.	Pharmacien des Hôpitaux, Pharmacotechnie P.C.H. (PARIS).
POSTAIRE E.	Maître de Conférence de Pharmacie Clinique, Faculté Paris XI (HAUTS-DE-SEINE), Pharmacien des Hôpitaux, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
POSTAIRE-VIGREUX M.	Pharmacien des Hôpitaux, Groupe hospitalier Necker-Enfants malades (PARIS).
PROGNON P.	Maître de Conférence de Chimie Analytique, Faculté Paris XI (HAUTS-DE-SEINE) – Pharmacien des Hôpitaux, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
SIOUFFI A.-M.	Ingénieur de l'ENSSPICAM, Professeur à l'Université Saint-Jérôme (MARSEILLE).
STEINMETZ-DELVORDRE A.-C.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Tenon (PARIS).
TABURET A.-M.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Bicêtre (VAL-DE-MARNE).
TOD M.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Avicenne – Bobigny (SEINE-ST-DENIS).
TOURATIER S.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital Saint-Louis (PARIS).
VINCENT F.	Pharmacien Assistant des Hôpitaux, Laboratoire de Contrôle P.C.H. (PARIS).
VIRIOT E.	Pharmacien des Hôpitaux, Hôpital de Gonesse (VAL-D'OISE).

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE 1	
Aspects légaux des contrôles à l'officine et dans les établissements de soins	17
M. MOLLET, M. HAMON, M. DEBEAUMARCHE	
CHAPITRE 2	
Dispositions réglementaires en matière d'étiquetage des matières premières et produits finis	23
C. MONTAGNIER, F. PRADIER	
CHAPITRE 3	
L'assurance de qualité en matière de préparation et d'analyse du médicament	45
D. PRADEAU, F. LAURENÇON-COURTEILLE	
CHAPITRE 4	
Démarche méthodologique en analyse pharmaceutique	66
P. PROGNON, A.V. LEBELLE, A.M. TABURET, S. GUYOMARD, J.C. DARBORD	
CHAPITRE 5	
Validation d'une méthode analytique appliquée aux dosages du médicament	115
S. TOURATIER, D. PRADEAU	
CHAPITRE 6	
La sécurité au laboratoire	143
A. BOIME, J.C. DARBORD	
PARTIE I MÉTHODES PHYSIQUES SIMPLES	
INTRODUCTION	167
D. PRADEAU	

	CHAPITRE 1	
Pesée analytique	_____	168
	F. LAURENÇON-COURTEILLE, P. BELLENGER, P. PROGNON	
	CHAPITRE 2	
Microscopie	_____	176
	D. PRADEAU, P. BELLENGER, J.C. DARBORD	
	CHAPITRE 3	
Thermométrie	_____	183
	P. BELLENGER	
	CHAPITRE 4	
Point de fusion et méthodes de thermoanalyse	_____	187
	S. DETOLLE, N. GIARD-POISSON, P. PROGNON	
	CHAPITRE 5	
Réfractométrie	_____	199
	P. BELLENGER	
	CHAPITRE 6	
Polarimétrie	_____	205
	N. GIARD-POISSON, P. BELLENGER	
	CHAPITRE 7	
Viscosité	_____	211
	F. LAURENÇON-COURTEILLE, J.-L. GROSSIORD	
	CHAPITRE 8	
Masse volumique et densité relative	_____	233
	F. LAURENÇON-COURTEILLE, N. GIARD-POISSON, P. BELLENGER	
	CHAPITRE 9	
Osmolalité	_____	247
	F. LAURENÇON-COURTEILLE, N. GIARD-POISSON, M. HAMON	

PARTIE II MÉTHODES CHIMIQUES

	INTRODUCTION	_____	263
	D. PRADEAU		
	CHAPITRE 1		
Mise en œuvre d'une méthode chimique d'analyse	_____	264	
	A. LE GAUDU, P. BELLENGER, P. PROGNON		

CHAPITRE 2	
Intérêt et réalisation des essais limites de la Pharmacopée Française	276
P. BELLENGER, P. PROGNON	
CHAPITRE 3	
Protométrie en milieu aqueux et non aqueux	287
A.C. DELVORDRE-STEINMETZ, P. PROGNON	
CHAPITRE 4	
Complexométrie	316
P. PROGNON	
CHAPITRE 5	
Les appariements d'ions	335
P. PROGNON	
CHAPITRE 6	
Oxydo-réductimétrie	352
M.D. LE HOANG, P. PROGNON	

**PARTIE III MÉTHODES
INSTRUMENTALES CHROMATOGRAPHIQUES**

INTRODUCTION		389
A. M. TABURET		
CHAPITRE 1		
Chromatographie planaire		396
E. POSTAIRE, A.M. SIOUFFI		
CHAPITRE 2		
Chromatographie en phase gazeuse		418
A.M. TABURET, R. FARINOTTI		
CHAPITRE 3		
Chromatographie en phase supercritique		435
R. FARINOTTI		
CHAPITRE 4		
Chromatographie en phase liquide analytique		447
R. FARINOTTI		
CHAPITRE 5		
Chromatographie ionique		490
P. PROGNON		

PARTIE IV MÉTHODES INSTRUMENTALES SPECTROMÉTRIQUES

INTRODUCTION	535
D. PRADEAU	
CHAPITRE 1	
Spectrophotométrie d'absorption moléculaire dans l'ultraviolet et le visible	536
D. PRADEAU, E. POSTAIRE, P. PROGNON	
CHAPITRE 2	
Spectrophotométrie infrarouge	562
G. HAZEBROUCQ, A. BELLANGER-POINTEREAU	
CHAPITRE 3	
Spectrophotométrie d'absorption et d'émission atomique — Émission plasma	572
J. PETIOT, D. PRADEAU	
CHAPITRE 4	
Émission de fluorescence	600
P. PROGNON	
CHAPITRE 5	
Émission de phosphorescence	621
P. PROGNON	
CHAPITRE 6	
Chimiluminescence	638
M. TOD	
CHAPITRE 7	
Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire	649
J. LIKFORMAN	
CHAPITRE 8	
Spectrométrie de masse	683
P. PROGNON	

PARTIE V MÉTHODES INSTRUMENTALES ÉLECTROCHIMIQUES

INTRODUCTION	703
--------------	-----

C. GIRAUD, E. VIRIOT

CHAPITRE 1	
Méthodes indicatrices et coulométriques	710
C. GIRAUD, E. VIRIOT	

CHAPITRE 2	
Électrodes sélectives	720
D. PRADEAU	

CHAPITRE 3	
La détection électrochimique en chromatographie liquide haute performance	737
C. GIRAUD, E. VIRIOT	

PARTIE VI MÉTHODES BIOLOGIQUES

INTRODUCTION	747
J.C. DARBORD	

CHAPITRE 1	
Méthodes immunologiques de dosage des médicaments	748
R. FARINOTTI	

CHAPITRE 2	
Titrage microbiologique des antibiotiques	767
C. PASCAL	

CHAPITRE 3	
Dosage de l'héparine	785
V. GOURY	

CHAPITRE 4	
Essai des pyrogènes chez le lapin pour le contrôle des préparations à usage parentéral	791
F. ACEZAT-MISPELTER	

CHAPITRE 5	
Recherche et dosage des endotoxines bactériennes par le lysat d'amœbocytes de Limule	803
S. GUYOMARD, V. GOURY, J.C. DARBORD	

CHAPITRE 6	
Contrôle de stérilité	813
J.C. DARBORD	

CHAPITRE 7	
Efficacité antimicrobienne des conservateurs	821
J.C. DARBORD	

	CHAPITRE 8	
Essais de tolérance locale	F. VINCENT	829
	CHAPITRE 9	
Détermination de l'activité des antiseptiques et des désinfectants	X. PREVOST, J.C. DARBORD	839

PARTIE VII L'ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

	INTRODUCTION	847
	D.PRADEAU	
	CHAPITRE 1	
L'eau et son contrôle	J. PETIOT, P. PROGNON	848
	CHAPITRE 2	
Le dosage de l'eau	P. BELLENGER	876
	CHAPITRE 3	
Identification des matières premières pharmaceutiques	A. BELLANGER-POINTEREAU, V. BOCQUET-BRICKLEY, E. GUILLOT, S.ANTIGNAC, M.POSTAIRE-VIGREUX	883
	CHAPITRE 4	
Identification des principales poudres ou plantes utilisées à des fins toxicomanogènes	C. MONTAGNIER, F. LAURENÇON-COURTEILLE	921

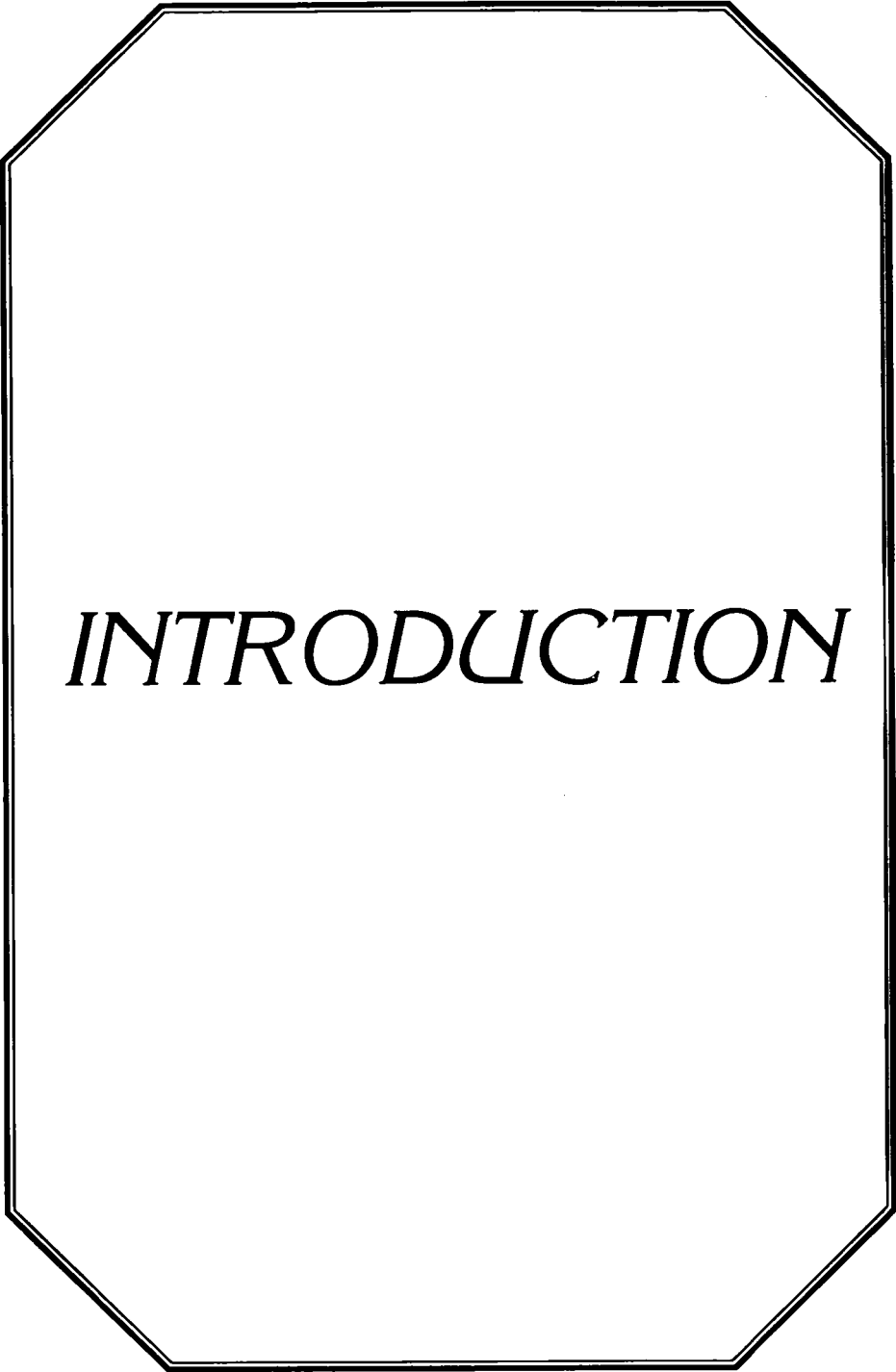
PARTIE VIII L'ANALYSE DES FORMES PHARMACEUTIQUES

	INTRODUCTION	939
	D. BROSSARD	
	CHAPITRE 1	
Les gaz à usage médical	D. BROSSARD, C. LAUNAY-DUVAL, M. CHAIGNEAU	940

	CHAPITRE 2	
Les formes liquides	E. POSTAIRE, D. BROSSARD	954
	CHAPITRE 3	
Les formes solides	D. BROSSARD	964
	CHAPITRE 4	
Les formes dermiques	D. BROSSARD	971
	CHAPITRE 5	
Les suppositoires	D. BROSSARD	978
	CHAPITRE 6	
Les tisanes	A. LE GAUDU, D. PRADEAU	983
	CHAPITRE 7	
Les mélanges pour nutrition parentérale	M. POSTAIRE-VIGREUX, D. BROSSARD, E. POSTAIRE	989

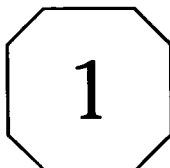
**PARTIE IX L'ANALYSE DES MÉDICAMENTS
DANS LES LIQUIDES BIOLOGIQUES**

	INTRODUCTION	999
	D. PRADEAU	
	CHAPITRE 1	
Le dosage des médicaments	A.M. TABURET	1000
	CHAPITRE 2	
Le contrôle de qualité du dosage des médicaments	S. TOURATIER, D. PRADEAU	1032
	CHAPITRE 3	
La nomenclature des actes de laboratoire	C. MONTAGNIER	1045
ANNEXES		1051
INDEX		1063



INTRODUCTION

Chapitre



Aspects légaux des contrôles à l'officine et dans les établissements de soins

M. Mollet, M. Hamon et M. Debeaumarche

INTRODUCTION

Pendant longtemps la notion de contrôle de la qualité des médicaments a été considérée à tort comme ne concernant que l'industrie pharmaceutique. Cependant, la préparation magistrale et la fabrication au niveau de l'hôpital, même réalisées "selon l'art" pour reprendre l'expression de nos aînés, doivent être soumises également à des règles précises.

L'application stricte des bonnes pratiques (Bonnes Pratiques de Fabrication et de production pharmaceutique d'octobre 1985 - Bonnes Pratiques de préparations officinales de 1988) ne dispense pas du contrôle du produit fini. En effet, malgré toutes les précautions prises au niveau de la fabrication ou de la préparation, aucun praticien n'est à l'abri d'incidents ou d'accidents survenus aux différents stades du processus.

1. ASPECTS LEGAUX

1.1. Le rôle de la Pharmacopée

Les méthodes d'identification (cf. 3.1.1.) et d'éventuel contrôle exhaustif nécessaire (cf. 3.1.2.) sont celles de la Pharmacopée Française qui est un ouvrage officiel élaboré par la Commission Nationale de la Pharmacopée et rendu opposable par arrêté ministériel.

Cet ouvrage comporte d'une part, des méthodes générales d'analyses, des descriptions de réactifs... et, d'autre part, des monographies qui serviront de référence en cas de litige mettant en jeu la qualité du produit.

Il va de soi que les normes fixées le sont en fonction de la méthode et des réactifs indiqués. D'autres méthodes peuvent cependant être utilisées. Dans ce cas, la nouvelle technique ou ses simples modifications doivent être validées. En cas de litige, c'est la seule méthode de la Pharmacopée qui est opposable.

Il convient de rappeler que l'emploi du nom correspondant à une monographie de la Pharmacopée pour désigner une substance ou une préparation destinée à l'usage médicinal implique que cette préparation ou cette substance satisfasse aux prescriptions de la monographie correspondante.

Les monographies de la Pharmacopée comportent les rubriques suivantes :

- caractères
- identification
- essai
- dosage
- conservation
- étiquetage.

Les **caractères** sont informatifs. Ces informations sont utilisables bien entendu, dans toutes les branches de la profession. Ils présentent l'intérêt de permettre une rapide reconnaissance.

Les méthodes d'**identification**, d'**essai** et de **dosage** décrites sont les méthodes officielles opposables dont dépendent les spécifications de la Pharmacopée. Elles ne peuvent pas garantir contre la présence de toutes les impuretés potentielles et c'est la connaissance du mode de synthèse qui, seul, permet de savoir s'il y a lieu de mettre en œuvre des essais complémentaires.

Il est important de lire les préfaces de la Pharmacopée ainsi que les prescriptions générales qui précisent la portée des différentes parties de la Pharmacopée et l'utilisation qui en est demandée aux différents branches de la profession.

Si le produit présente un caractère différent de celui qui est indiqué dans la monographie, il convient de se renseigner auprès du fournisseur, qui le plus souvent peut apporter toutes explications utiles.

Dans les cas où la matière première n'est pas inscrite à la Pharmacopée Française, il est possible de faire appel à d'autres Pharmacopées, en donnant la préférence à celles des états membres de la C.E.E., ou à défaut à d'autres documents non officiels. Parmi ceux-ci, les fiches de diagnostics rapides de la Société Française de Sciences et Techniques Pharmaceutiques, élaborées par un groupe de spécialistes, méritent une mention particulière.

Dans le cas où la matière première ne fait l'objet d'aucune référence, il est nécessaire de s'enquérir de son origine. Cette dernière permet, en effet, d'orienter les recherches d'impuretés, selon les indications que doit donner le fournisseur.

1.2. L'élaboration de la Pharmacopée

Dans un premier temps, les monographies sont publiées en notes techniques pharmacopoea, sous forme d'enquête publique, dans la presse professionnelle et pour certaines d'entre-elles dans les Informations Pharmaceutiques, organe du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. L'avis de leur parution est publié au Journal Officiel. Ces notes peuvent être obtenues sur simple demande au Ministère de la Santé - Direction de la pharmacie et du médicament - Bureau de la Pharmacopée. Les utilisateurs potentiels doivent faire connaître si les essais indiqués sont réalisables dans leur domaine d'activités et le cas échéant, proposer d'autres méthodes répondant

mieux à leur besoin. En particulier l'identification devrait être systématiquement vérifiée par toutes les branches de la profession. Ce n'est qu'après étude des remarques, des critiques et des propositions par la Commission de la Pharmacopée (et si nécessaire nouvelle enquête publique) que la monographie est publiée dans la Pharmacopée. La publication a lieu soit sous forme d'un arrêté ministériel au Journal Officiel, soit sous forme d'un supplément. La date d'application, dans ce dernier cas, figure en bas et à gauche de chaque monographie.

En cas d'impossibilité technique de réaliser un essai, la Commission Nationale de la Pharmacopée doit être prévenue afin d'y remédier au plus vite, si cela s'impose, ou d'apporter les précisions complémentaires, si nécessaire.

2. CONTROLE DE L'ETIQUETAGE ET DU CONDITIONNEMENT DE LA MATIERE PREMIERE

Le "contrôle" des matières premières commence, et ce quel que soit le mode d'exercice, par l'examen du récipient afin d'en vérifier l'intégrité et l'étiquetage. Ce dernier doit être conforme à la réglementation en vigueur et être parfaitement lisible et précis. On doit pouvoir à tout moment retrouver l'origine et la qualité de la matière première considérée. Une lecture attentive et critique de l'étiquette par un pharmacien peut éviter des erreurs aux conséquences tragiques.

A titre d'exemple, nous citerons des cas vécus ayant eu des conséquences souvent graves. C'est ainsi qu'une solution destinée à préparer un patient à une coloscopie a été réalisée avec un polyoxyéthylèneglycol de faible masse moléculaire, toxique par ingestion à la place du PEG 4000 prescrit.

De même une huile essentielle de genévrier (tiges et feuilles riches en thuyone convulsivante) a été délivrée au lieu d'huile essentielle de genièvre (baies souvent utilisées en art culinaire). Une confusion également dangereuse a été constatée entre alcool éthylique et alcool méthylique.

D'autres exemples intéressent les vitamines : confusion entre vitamines E et F mais surtout entre la vitamine A (rétinol) et l'acide rétinoïque qui est loin d'être inoffensif.

Dans ce même ordre d'idée, un risque important concerne le reconditionnement des poudres livrées dans des récipients préétiquetés contenant un emballage souple (pochette ou sac), lui même dépourvu de toute indication.

Le pharmacien ne doit pas transvaser dans un flacon de service sans prendre les précautions nécessaires pour éviter trois risques :

- une erreur éventuelle de flacon (identification) ;
- la disparition du numéro de lot ;
- le mélange de plusieurs lots.

Ces deux dernières erreurs empêchent toute remontée à l'origine du produit.

3. CONTROLE DES MATIERES PREMIERES

Tout contrôle des matières premières devrait débiter par une "reconnaissance" du produit, c'est à dire par l'observation de ses caractères organoleptiques. Il s'agit d'une première approche qui peut être très pertinente en cas d'erreur de produit ou d'anomalie grossière.

• **L'aspect et la couleur éventuelle** sont les premiers à considérer. Ils sont toujours mentionnés dans les monographies de la Pharmacopée.

Ainsi parmi les sels ferreux, souvent verts (comme le sulfate ou le chlorure) peuvent se trouver d'autres couleurs : le fumarate est brun et l'oxalate jaune.

De même, le sulfate de magnésium ou le sulfate de sodium officinal se présentent en cristaux, alors que le sulfate de baryum est pulvérulent. Mais ces caractères de cristallisation peuvent souvent disparaître : les acides citrique et tartrique qui étaient naguère présentés en gros cristaux sont maintenant fournis pulvérisés.

• **La densité** d'une poudre est également à considérer ; les sels de mercure ou de baryum sont très lourds, alors que le carbonate basique de magnésium est particulièrement léger.

• **L'odeur** est concluante dans certains cas, mais si certaines substances peuvent être senties sans précautions particulières (huiles essentielles, acétone...) d'autres doivent l'être avec plus de précautions (acide acétique, ammoniaque, formaldéhyde...).

• **La notion de goût** n'est plus mentionnée dans les textes officiels (Pharmacopée) pour des raisons de responsabilité et de risques éventuels par un opérateur inattentif. Toutefois, si elle est utilisée avec prudence, elle permet une indication intéressante. Un tel essai aurait pu permettre d'éviter l'erreur récente commise dans un laboratoire d'analyses biologiques, où il a été délivré au lieu de glucose une poudre blanche qui était du fluorure de sodium (substance toxique de saveur salée).

• Pour les produits chimiques ou galéniques, il est ensuite possible de réaliser quelques **essais à l'eau** : vérification de la miscibilité du glycérol et de l'insolubilité de l'huile de vaseline, détermination du pH à l'aide d'un papier indicateur pour différencier les phosphates mono, di ou tri-alcalins.

• **Des essais à la flamme** (fusion et combustion du glucose ou de la caféine, changement de teinte de l'oxyde de zinc...) peuvent utilement compléter des essais préliminaires.

• **Pour les plantes**, l'observation des caractères est particulièrement indispensable (feuilles, racines...). Ces simples essais évitent déjà beaucoup de d'erreurs mais ils doivent être complétés par des identifications plus précises.

3.1. Le contrôle proprement dit

Au plan légal les obligations du pharmacien au niveau des matières premières sont différentes selon l'origine de ces dernières.

3.1.1. Origine pharmaceutique

Dans le cas où le produit provient d'un fabricant possédant le statut d'établissement pharmaceutique (Article L 596 du Code de la Santé Publique) c'est à dire dont le responsable est un pharmacien inscrit en section B ou C de l'Ordre et comme tel, soumis au contrôle de l'inspection, **seule l'identification est exigée** ainsi que l'étude critique du bulletin d'analyse effectué selon la Pharmacopée. En effet quelle que soit son origine, qu'il s'agisse d'un principe actif ou d'un excipient, dans tous les domaines pharmaceutiques (pharmacie d'officine, pharmacie hospitalière, établissement pharmaceutique industriel), la matière première doit faire l'objet d'une identification lorsqu'elle change d'établissement pharmaceutique selon la méthode proposée par la Pharmacopée lorsque la monographie y figure et selon des spécifications préétablies et apportant des garanties suffisantes dans les autres cas.

Il est à noter que peu à peu s'est dégagé le concept de méthodes alternatives. En effet, les méthodes d'analyses de la Pharmacopée sont choisies pour leur bonne reproductibilité et évitent dans la mesure du possible, le recours à des appareils trop coûteux. Or, il est parfois préférable pour des identifications en série de pouvoir utiliser des méthodes dont la mise en œuvre est plus rapide même si l'investissement en matériel nécessaire est plus lourd. A l'inverse certaines techniques ne peuvent pas être mises en œuvre en officine. Ceci a amené la Pharmacopée à envisager, toutes les fois où cela est possible, des méthodes alternatives d'identification dont la qualité est pleinement satisfaisante et le choix laissé au libre arbitre de l'utilisateur.

Une étude est actuellement en cours au sein de la Commission Nationale de Pharmacopée pour proposer des identifications encore plus aisément réalisables à l'officine ou dans les établissements de soins.

Il faut être conscient que l'identification est réellement indispensable, tout particulièrement pour les poudres blanches où des erreurs dramatiques peuvent être évitées .

Quelques exemples vécus par l'un ou l'autre d'entre nous peuvent en témoigner. Les premiers concernent des confusions au niveau d'un contenant. Ainsi récemment a été fourni un produit étiqueté sulfate de magnésium et qui était du chlorure de calcium. De même parmi de nombreux sacs de sucre en poudre, un contrôleur a pu identifier un sac étiqueté comportant les mêmes indications mais contenant de la chaux vive. Ceci a conduit à souligner que, comme l'ont hélas montré des cas bien connus d'erreurs commises dans des industries cosmétiques (confusion entre talc et anhydride arsénieux ou hexachlorophène), il est nécessaire de pratiquer impérativement l'identification sur chaque contenant.

Ceci est encore confirmé par une erreur d'étiquetage survenu dans une société pharmaceutique honorablement connue et qui avait pour cause une faute commise chez l'imprimeur d'étiquettes. L'ensemble des flacons d'un lot d'acide acétique pur était convenablement étiqueté avec la mention du numéro de lot adéquat, à l'exception de 17 échantillons qui, sous ce même numéro de lot portait l'indication "ammoniaque". C'est probablement dans des circonstances analogues qu'autrefois un pharmacien a reçu et délivré sans identification de la solution de formaldéhyde (rendue laiteuse par la précipitation de trioxyméthylène) à la place de l'eau blanche prescrite.

Un autre type d'erreur doit être signalé. C'est ainsi qu'après livraison d'un fût de 50 kg étiqueté stéarate de magnésium, le prélèvement, à l'aide d'une sonde à logettes permettant l'échantillonnage à plusieurs niveaux du récipient, a permis de montrer que le fond du fût contenait non du stéarate de magnésium mais le sel de zinc correspondant. Si un grossiste avait utilisé ce fût, sans prendre des précautions sérieuses de prélèvement, pour répartir en conditionnement de 500 g ou de 1 kg, quelle aurait été la sécurité du pharmacien qui aurait reçu ce produit avec un étiquetage convenable et un numéro de lot également convenable.

Ce type d'incident est loin d'être unique dans les annales puisque plus récemment encore, il a été observé que parmi plusieurs fûts de sulfamide, il s'en trouvait un contenant au fond une couche de 10 à 15 cm d'acide acétylsalicylique.

3.1.2. Origine non pharmaceutique

Si la matière première ne provient pas d'un établissement pharmaceutique ou si elle provient d'un établissement pharmaceutique mais n'a pas été contrôlée par lui, le pharmacien doit procéder ou faire procéder au **contrôle analytique complet**. Il est utile d'envisager parallèlement un audit approfondi du fournisseur correspondant avec vérification des conditions de fabrications et de stockage (contamination croisée éventuelle).

Il est important de souligner à ce propos l'existence sur le marché français de produits français ou importés (frauduleusement ou non) qui ne présentent pas la qualité pharmaceutique. Les tonnages utilisés en pharmacie sont souvent très faibles par rapport à la production totale et les impératifs de santé publique ne peuvent pas nécessairement être totalement pris en compte par l'industriel non pharmacien pour des raisons économiques. C'est notamment le cas de certains excipients.

Dans tous les cas, une procédure doit être mise en place afin d'indiquer sans risque d'erreur si la matière première est en attente de contrôle, acceptée ou refusée .

4. CONTRÔLE DU PRODUIT FINI

- Il peut s'agir d'une préparation pour un malade nommément désigné, c'est le cas le plus général à l'officine. Il s'agit d'une préparation magistrale véritable qui doit être préparée selon les recommandations décrites dans le guide des bonnes pratiques de fabrications officinales. Elle est alors inscrite à l'ordonnancier avec un numéro d'ordre reporté sur l'ordonnance et le conditionnement.

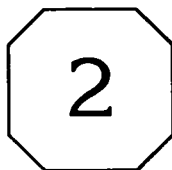
- Le produit fini doit faire l'objet d'un contrôle qui comporte au minimum un examen approfondi des caractères organoleptiques. et un contrôle de l'étiquetage.

Il est hautement souhaitable et parfois nécessaire, de réaliser le dosage du principe actif lorsque la marge thérapeutique est étroite (préparation à base de sels de lithium, d'hétérosides cardiotoniques...). Ceci représente une véritable difficulté en officine, mais il est préférable de renoncer à faire des préparations hasardeuses si l'on n'a pas les moyens de doser ou de faire doser le principe actif.

En milieu hospitalier, la plupart des préparations réalisées sont destinées à plusieurs malades. Elles doivent relever, de ce fait, des recommandations décrites dans le guide des Bonnes Pratiques de Fabrication et de production industrielles. Ces fabrications doivent être réalisées par un personnel qualifié sous la surveillance effective d'un pharmacien diplômé inscrit à l'Ordre. Dans ce cas, un contrôle efficace doit être mis en œuvre. Si le praticien n'est pas en mesure de le réaliser lui-même, il lui est loisible de faire appel à un laboratoire spécialisé de l'établissement pour réaliser un dosage particulier voire un contrôle de stérilité.

Des techniques modernes, simples et facilement réalisables, notamment en milieu hospitalier, sont apparues plus ou moins récemment. Elles sont décrites dans le corps de cet ouvrage et doivent permettre la réalisation de ces objectifs.

Chapitre



Dispositions réglementaires en matière d'étiquetage des matières premières et produits finis

C. Montagnier et F. Pradier

INTRODUCTION

"D'une manière générale, l'étiquetage des médicaments est soumis aux obligations internationales et nationales régissant la matière. Dans certains cas particuliers, les renseignements indispensables devant figurer sur l'étiquette, sont précisés dans la monographie." (*Pharmacopée Française X^e édition et Pharmacopée Européenne*).

L'étiquetage des médicaments suivra donc les dispositions du Code de la Santé Publique (C.S.P.) ainsi que d'autres obligations que nous allons détailler par la suite.

Dans tous les cas, l'étiquetage d'un médicament doit comporter *au moins* (Article R5094 du C.S.P., décret D56-1197 du 26 novembre 1956, *J.O. du 28 nov. 1956*) :

- Le **nom du pharmacien**
- La **désignation du produit**, c'est à dire le nom et la dose de chacune des substances contenues dans le produit, sauf en cas de préparations magistrales.

et ceci sur tous les éléments du conditionnement.

Les pharmaciens ne peuvent délivrer aucun **remède secret** [Article L506 alinéa 4 du CSP décrets 53-1001 du 5 octobre 1953 (*J.O. du 7 octobre 1953*) et 56.907 du 10 septembre 1956 (*J.O. du 12 septembre 1956*)].

Est considéré comme remède secret (article R 5094 du C.S.P.), tout médicament simple ou composé détenu en vue de la vente, mis en vente ou vendu alors qu'une ou plusieurs des mentions suivantes ont été omises sur un des éléments de son conditionnement :

a) Le nom et l'adresse du pharmacien, sauf sur les ampoules médicamenteuses dont les dimensions ne permettent pas cette inscription et qui doivent être délivrées au public dans une boîte portant elle même les indications requises.

b) Le nom et la dose de chacune des substances actives contenues dans le produit préparé.

Ces deux dernières indications définies aux articles R 5095 et R 5096 du C.S.P. doivent être remplacées ainsi qu'il suit :

- S'il figure à la Pharmacopée Française, ou au Formulaire National (Article R 5006 du C.S.P.) par le nom attribué au médicament dans ces recueils, suivi s'il y a lieu de la référence de l'édition.

- Si le produit terminé a une composition peu définie, par l'application du nom et des qualités des matières premières employées pour sa préparation ainsi que des procédés opératoires suivis, la référence et la description de ces derniers devant être suffisamment précises pour permettre, en les reproduisant, l'obtention d'un remède de composition identique à celui en cause.

En aucun cas, sauf en ce qui concerne les préparations magistrales, un numéro d'inscription au registre d'ordonnances ne peut remplacer les mentions visées au b) ci-dessus.

Article R5095 (D56-1197 du 26 novembre 1956, *J.O. du 28 novembre 1956*) :

Sont qualifiées **substances actives** pour l'application de l'article précédent, les substances qui sont réputées posséder des propriétés médicamenteuses, ainsi que celles que le pharmacien préparateur déclare contribuer à l'efficacité curative ou préventive du produit.

Le nom de chaque substance active s'entend de sa dénomination scientifique usuelle ou de son nom commun défini à l'article R 5135; toute notation en symboles chimiques ne pouvant intervenir que comme complément de dénomination.

Article R 5096 :

La dose de chaque substance active s'entend :

- Soit de son poids par unité de prise déterminée.

- Soit, s'il s'agit d'un produit titré en unités biologiques, du nombre d'unités contenues par unités de prise, par centimètre cube ou pour une quantité pondérale déterminée du produit, avec la définition de l'unité biologique employée si cette définition est nécessaire à la détermination de l'activité du médicament.

En France, l'**emploi de la langue française** est obligatoire (loi n°75/349 du 31 décembre 1975). Selon la directive du Conseil Européen 65/65/CEE du 26 janvier 1965 article 8, les indications doivent être rédigées sur l'emballage extérieur et sur le récipient des spécialités pharmaceutiques dans la ou les langues du pays de la mise sur le marché.

1. ETIQUETAGE DES MATIERES PREMIERES

Un certain nombre de matières premières sont inscrites à la Pharmacopée Française. Il faudra donc vérifier s'il ne figure pas dans ces monographies des mentions particulières à rajouter sur l'étiquetage.

1. 1. Substances vénéneuses (décret 88-1232 du 29 décembre 1988, *J.O. du 31 décembre 1988*)

1. 1. 1. Définitions (article R.5149 du CSP)

Sont comprises comme substances vénéneuses, les substances :

- **dangereuses** énumérées à l'article R.5152
- **stupéfiantes**
- **psychotropes**
- inscrites sur la **liste I** ou **II**

On entend par **substances** les éléments chimiques et leurs composés comme ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont produits par l'industrie, contenant éventuellement tout additif nécessaire à leur mise sur le marché.

On entend par **préparations** les mélanges ou les solutions composés de deux substances ou plus.

1. 1. 2. Liste I (Article R. 5206 du CSP)

Les récipients contenant des substances de la liste I (équivalent à l'ancien tableau A) doivent porter une étiquette d'un format adapté à leur volume et fixée de manière à ne pouvoir être volontairement détachée.

Les mentions suivantes doivent figurer en caractères lisibles et indélébiles:

1- La dénomination du contenu

2- Le nom ou la raison sociale et l'adresse ou le siège social du fabricant ou du distributeur ou de l'importateur

3- Une tête de mort à tibias croisés imprimée en noir, sur un fond carré de couleur orangé-jaune et de dimensions suffisantes; ce carré est placé à l'angle supérieur gauche de l'étiquette.

1. 1. 3. Liste II (Article R.5206 du CSP)

Les récipients contenant des substances de la liste II (équivalent de l'ancien tableau C) doivent porter un étiquetage identique à celui des produits de la liste I à la différence près que la tête et les tibias croisés sont remplacés par une croix de Saint André noire.

1. 1. 4. Stupéfiants (Article R-5174 du CSP)

Les récipients ou emballages renfermant des stupéfiants et servant à leur importation, à leur transport ou à leur détention sont revêtus d'une étiquette de format adapté au volume, apposée de manière à ne pouvoir être involontairement détachée.

Cette étiquette porte en caractères noirs indélébiles et lisibles les indications suivantes:

1°) Pour une substance: la DCI recommandée par l'O.M.S. chaque fois qu'elle existe, ou dans le cas contraire, celle de la pharmacopée européenne ou française ou à défaut la dénomination scientifique.

2°) Pour une préparation : sa dénomination commerciale, s'il y a lieu, accompagnée du nom de la ou des substances stupéfiantes qu'elle renferme exprimée comme ci-dessus.

3°) Le poids brut et net.

4°) Le nom et l'adresse du fabricant, du distributeur ou de l'importateur.

5°) Une tête de mort à tibias croisés (cf. liste I).

6°) Un numéro de référence pour chaque récipient ou emballage.

Toutefois en cas de transport, les emballages extérieurs des colis ne doivent comporter aucune autre indication que le nom ou l'adresse de l'expéditeur et du destinataire. Les colis sont cachetés ou scellés à la marque de l'expéditeur.

1. 1. 5. Psychotropes (article R. 5188 du CSP)

Les spécifications de l'étiquetage des stupéfiants s'appliquent aux substances psychotropes ou leurs préparations à l'exclusion de celle qui est relative au numéro de référence.

2. ETIQUETAGE DES PREPARATIONS MAGISTRALES

2.1. Définition

Une préparation magistrale peut être définie comme étant une préparation exécutée extemporanément à partir d'une ordonnance qui en précise la formule.

Cette prescription est destinée à un malade déterminé et donne lieu à une inscription sur une ordonnance. L'étiquetage de ce type de préparation varie en fonction des substances contenues.

2.2. Préparation magistrale ne contenant pas de substances vénéneuses (liste I, liste II, stupéfiants)

Dans ce cas, l'étiquette est de couleur blanche. Elle porte :

- Le nom et l'adresse du pharmacien.
- Le numéro d'inscription à l'ordonnancier.
- Le mode d'emploi.

Elle doit aussi indiquer au patient les précautions à suivre afin de garantir l'efficacité et/ou l'innocuité du médicament. Par exemple : tenir à l'abri de la lumière, à conserver au frais...

Les indications ne doivent pas reprendre de mentions réglementaires comme "ne pas avaler" ou figurer sur des étiquettes de couleur rouge déjà utilisées pour des étiquettes réglementaires.

2.3. Préparations contenant des substances vénéneuses à doses non exonérées (article R 5200 du CSP)

L'étiquette des préparations magistrales destinées à la médecine humaine doit comporter :

- Le nom et l'adresse du pharmacien.
- Le numéro d'inscription à l'ordonnancier.
- La posologie et le mode d'emploi.

L'étiquette est blanche lorsque le médicament est destiné aux voies nasale, orale, perlinguale, sublinguale, rectale, urétrale ou est injectable.

Elle est rouge avec la mention "Ne pas avaler" imprimé en caractères noirs pour les autres voies d'administration. Elle peut comporter un espace blanc de dimension suffisante pour permettre d'inscrire le numéro d'enregistrement, la posologie et le mode d'emploi.

Dans tous les cas, ces préparations portent une contre étiquette rouge avec la mention "Respecter les doses prescrites" en caractères noirs.

2.4. Préparations contenant des substances vénéneuses à doses exonérées.

Dans ce cas, l'étiquetage est identique à celui des préparations ne contenant pas de substances vénéneuses. La liste des exonérations ainsi que les substances inscrites à un tableau figurent dans la *brochure n° 1209* publiée par le *Journal officiel* intitulée *Substances vénéneuses : législation, réglementation, tableaux, exonérations*.

2.5. Cas particuliers

Vaccins, sérums et allergènes préparés pour un seul individu. Circulaire du 23 juillet 1965. Décret du 7 juin 1960.

Ces préparations constituent des médicaments au sens de l'article L 511 du CSP, mais par dérogation prévue par l'article L 513 du même code, leur préparation et leur débit échappe au monopole pharmaceutique.

Etiquetage des conditionnements :

- Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de fabriquer la préparation.
- Forme pharmaceutique et voie d'administration suivies du numéro sous lequel le produit est inscrit sur le registre de préparations.
- Posologie indiquée par le prescripteur.
- Nombre par millilitre de chacun des germes appartenant aux espèces microbiennes éventuellement utilisées ou composition en substances actives par unité de prise.
- Date de préparation.
- Date de péremption :

Elle doit figurer en clair sur l'étiquette et ne doit pas excéder :

- . Soit la durée d'utilisation prévue par le prescripteur.
- . Soit 6 mois.

- Référence et date de l'arrêté autorisant la préparation et la délivrance de ce type de préparation, adressé à tout bénéficiaire de l'autorisation ministérielle.

3. PRODUITS OFFICINAUX DIVISES

3.1. Définition

Sont considérés comme produits officinaux divisés les produits figurant à l'arrêté du 23 juillet 1965 (1° de l'article R 5098-1 du C.S.P.).

3.2. Etiquetage

(décret 62.509 du 13 avril 1962 - *J.O. du 19 avril 1962*)

"L'étiquetage du récipient qui les renferme ainsi que celui de leur emballage éventuel doit respecter, outre les règles prévues par l'article R. 5094, les dispositions fixées ci-après :

a/ La dénomination du produit ne peut être que celle du Codex (de la Pharmacopée) ou du Formulaire National.

b/ Le nom et l'adresse du pharmacien sont ceux du pharmacien d'officine qui le débite. En aucun cas le nom ne peut suivre la dénomination du produit ou y être accolé.

c/ L'étiquette du récipient ainsi que celle de l'emballage éventuel doivent porter le numéro de l'autorisation ministérielle d'ouverture de l'établissement fabricant, à l'exclusion du nom de celui-ci, et le numéro du contrôle effectué en application des dispositions de l'article R. 5115-7.

d/ Dans le cas de solutés injectables, la voie d'administration doit être précisée.

e/ Aucune mention autre que celles prévues à l'article R 5094 ou celles limitativement énumérées par le présent article, notamment aucune thérapeutique, ne doit figurer sur les récipients ou leur emballage."

Article R. 5098-2 : "Les produits officinaux divisés doivent satisfaire aux exigences du Codex (de la Pharmacopée)."

Les mentions portées sur le conditionnement des produits "S.L.F." devront être celles des préparations magistrales.

3.3. Liste des produits officinaux divisés

(Arrêté du 23 juillet 1965 - *J.O. du 29 août 1965*)

- Observation importante : les produits figurant sur la présente liste doivent répondre aux formules et aux spécifications de la Pharmacopée ou du Formulaire National.

PREMIERE PARTIE

Produits chimiques et drogues simples Inscrites à la pharmacopée

Les produits chimiques inscrits sur la liste des produits officinaux divisés ne peuvent être divisés à l'avance par un fabricant et mis en vente par le pharmacien d'officine, selon les dispositions du décret 62-509 du 13 avril 1962, qu'aux seules présentations et poids mentionnés ci-dessous :

Acide borique cristallisé : 30 g
Alun de potassium : 125 g - 250 g
Amidon de maïs : 125 g
Bicarbonate de sodium (carbonate monosodique) : 125 g - 250 g - 500 g
Borate de sodium officinal : 125 g - 250 g
Farine de lin (emballage imperméable) : 250 g - 500 g
Farine de moutarde (emballage imperméable) : 60 g - 125 g
Magnésie hydratée (flacon verre) : 90 g
Perborate de sodium : 125 g - 250 g
Sulfate de magnésium officinal (emballage imperméable) : 30 g - 125 g
Sulfate de sodium officinal (emballage imperméable) : 30 g - 125 g
Talc : 125 g - 250 g - 500 g
Plantes médicinales - les divisions pouvant être utilisées avec un maximum autorisé de deux présentations par plante sont les suivantes : 15 g, 25 g, 50 g, 75 g, 100 g et 200 g.
Le poids exact de plante contenu dans chaque emballage devra y être indiqué.

DEUXIEME PARTIE

Préparations stables décrites par le Codex ou par le Formulaire National

Comprimés d'aspirine à 0,50 g : 20 et 100
Eau pour préparation injectable : ampoules 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml (boîte de 1,6 et 12 ampoules).
Pâtes officielles sucrées (Codex) : 100 g
Pommade antiseptique composée iodoformée (reclus) : 25 g (tube)
Pommade à l'argent colloïdal : 15 g (tube)
Pommade boriquée (vaseline boriquée) : 25 g (tube)
Pommade camphrée : 25 g (tube)
Pommade de Dalibour : 25 g (tube)
Pommade mercurielle faible (onguent gris) : 25 g (tube)
Pommade à l'oxyde jaune de mercure 5 pour 100 : 25 g (tube)
Pommade à l'oxyde de zinc (vaseline à l'oxyde de zinc) : 25 g (tube)
Saccharure granulé de glycérophosphate de calcium : 250 g
Saccharure granulé de Kola : 250 g
Sinapismes en feuille : 10 feuilles
Soluté injectable d'atropine sulfate 0,025 g pour 100 ml : ampoules 1 ml (6)
Soluté injectable d'atropine sulfate 0,05 g pour 100 ml : ampoules 1 ml (6)
Soluté injectable isotonique de chlorure de sodium : ampoules 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml (1,6 et 12 ampoules)
Soluté injectable hypertonique de chlorure de sodium 10 g pour 100 ml : ampoules 10 ml, 20 ml (6)
Soluté injectable hypertonique de chlorure de sodium 20 g pour 100 ml : ampoules 10 ml, 20 ml (6)
Soluté injectable d'extrait fluide d'ergot de seigle 1 ml = 1 g ampoule 1 ml (6)
Soluté injectable isotonique de glucose 5 g pour 100 ml : ampoules 5 ml, 10 ml, 20 ml (6)
Soluté injectable hypertonique de glucose 30 g pour 100 ml : ampoules 5 ml, 10 ml, 20 ml (6)
Soluté injectable de procaine chlorhydrate 1 g pour 100 ml : ampoules 1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml (6)
Soluté injectable de procaine chlorhydrate, 2 g pour 100 ml : ampoules 2 ml, 5 ml, 10 ml (6)
Soluté injectable de spartéïne sulfate, 5 g pour 100 ml : 1 ml (6)
Soluté injectable de spartéïne sulfate, 10 g pour 100 ml : ampoules 1 ml (6)
Soluté injectable de strychnine sulfate, 0,10 g pour 100 ml : ampoules 1 ml (6 et 12)
Soluté injectable de strychnine sulfate, 0,20 g pour 100 ml : ampoules 1 ml (6 et 12)
Soluté injectable officinal de carbonate monosodique, 14 g pour 1000 ml : ampoules 60 ml (1 ampoule) ; ampoule 125 ml (1) ; ampoule et flacon 250 ml (1) ; ampoule et flacon 500 ml

Soluté injectable isotonique de chlorure de sodium : ampoule 60 ml (1) ; ampoule 125 ml (1) ; ampoule et flacon 250 ml (1) ; ampoule et flacon 500 ml (1) ; flacon 1 000 ml (1)

Soluté injectable isotonique de glucose à 5 g pour 100 ml : ampoule 60 ml (1) ; ampoule 125 ml (1) ; ampoule et flacon 250 ml (1) ; ampoule et flacon 500 ml (1)

soluté injectable hypertonique de glucose à 30 g pour 100 ml : ampoule 60 ml (1) ; ampoule 125 ml (1) ; ampoule et flacon 250 ml (1) ; ampoule et flacon 500 ml (1)

Suppositoires à la glycérine (adultes) : 10, 25, 50, 100

Suppositoires à la glycérine (enfants) : 10, 25, 50, 100

Suppositoires à la glycérine (nourrissons) : 10, 25, 30, 100

Vaseline mentholée : 25 g (tube)

Vaseline officinale : 25 g (tube) ; 50 g (tube)

4. MEDICAMENTS SPECIALISES DE L'OFFICINE

4.1. Définition

(Article R. 5097 du C.S.P., décret 60.326 du 5 avril 1960 - J.O. du 7 avril 1960) :

"On entend par médicament spécialisé de l'officine, tout médicament préparé à l'avance, dosé au poids médical, présenté sous un conditionnement particulier et destiné à être vendu dans une seule officine."

4.2. Etiquetage

(Article R. 5098 du C.S.P., décret 60.326 du 5 avril 1960 - J.O. du 7 avril 1960) :

"Tout médicament spécialisé de l'officine doit être entièrement préparé dans l'officine du pharmacien qui en assure la vente et sous son contrôle direct. Il ne peut être mis en vente que s'il remplit les conditions suivantes :

1° Porter sur son conditionnement :

a) le nom et l'adresse du pharmacien qui le prépare et le met en vente ;

b) le nom du médicament qui peut être une dénomination de fantaisie ;

c) le nom et la dose de chacune des substances actives entrant dans sa composition ;

Les dispositions des deux derniers alinéa de l'article R. 5094 et celles des articles R. 5095 et R. 5096 concernant les remèdes secrets sont applicables. Notamment, en aucun cas, la mention d'un numéro d'ordonnancier ne peut remplacer l'indication du nom et de la composition du médicament ;

d) sauf dérogation accordée par l'inspecteur de la pharmacie, la date de péremption ;

e) la posologie ;

2° Correspondre à une formule permettant la délivrance du médicament sans ordonnance médicale ;

3° Respecter les tableaux de posologie de la Pharmacopée ;

4° Avoir obtenu, pour le conditionnement et, le cas échéant, pour les prospectus, un visa de l'inspecteur de la pharmacie, dans les conditions fixées par arrêté du ministre de la santé publique et de la population ;

5° Ne faire l'objet de publicité d'aucune sorte."

5. ETIQUETAGE DES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

5.1. Définition (Article L601)

"On entend par spécialité pharmaceutique tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination. Aucune spécialité ne peut être débitée à titre gratuit ou onéreux si elle n'a reçu, au préalable, une autorisation de mise sur le marché délivrée par le ministre des affaires sociales".

Cette autorisation peut être suspendue ou supprimée par le ministre chargé de la santé.

5.2. Règles communes aux spécialités pharmaceutiques délivrées avec ou sans ordonnance

(Article R 5143 - Décret 85 1216 du 30 octobre 1985 - Décret 87-772 du 23/09/87)

Les indications suivantes doivent figurer en caractères suffisamment lisibles sur le récipient et sur le conditionnement de la spécialité :

a : La dénomination de la spécialité

Quand la dénomination est un nom de fantaisie et que la spécialité ne comporte qu'un principe actif, la dénomination commune internationale (à défaut, celle de la pharmacopée européenne ou française ou la dénomination scientifique) doit figurer en caractères très apparents immédiatement au-dessous du nom de fantaisie.

b : La forme pharmaceutique (peut ne figurer que sur l'emballage extérieur).

c : La composition qualitative et quantitative en principes actifs par unité de prise ou pour un volume ou un poids déterminé, en utilisant les dénominations communes internationales ou celles de la pharmacopée française ou européenne.

d : Le mode d'administration.

e : La date limite d'utilisation en clair accompagnée chaque fois que nécessaire d'une mention précisant que cette date n'est valable :

- que si le conditionnement est intact
- que si les conditions de conservation sont convenables.

f : Le nom et l'adresse du responsable de la mise sur le marché et du fabricant si celui-ci est différent.

g : Le numéro d'identification administrative de la spécialité.

h : Le numéro de lot de fabrication.

i : Le nombre d'unité de prise ou à défaut la contenance du récipient (cette mention peut ne figurer que sur l'emballage extérieur).

j : Précautions de conservation.

k : Le prix limite de vente au public.

Une notice doit être jointe au conditionnement si les précautions suivantes ne sont pas portées sur l'étiquetage du récipient et du conditionnement. :

- Voie d'administration.
- Durée du traitement s'il doit être limité.
- Posologie usuelle.
- Sauf décision contraire des autorités compétentes, les indications thérapeutiques, les contre indications, les effets indésirables et les précautions particulières d'emploi.

5.2.1. Cas des ampoules

Elles peuvent ne porter que les indications suivantes (Article R 5143) :

- La dénomination spéciale.
- Le numéro de lot de fabrication.
- La date de péremption.
- La composition quantitative en principe actif et la voie d'administration (sauf dérogation accordée par le ministre chargé de la santé).

5.2.2. Etiquetage des présentations unitaires destinées aux établissements hospitaliers

Le cahier des charges établi par des représentants des pharmaciens hospitaliers, de l'industrie pharmaceutique, du Ministère de la Santé, de la Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques (SFSTP) et de la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie et des Travailleurs Salariés) précise que "Chaque unité conditionnée doit être parfaitement et facilement identifiable dans les conditions habituelles d'emploi".

On distingue :

● *Les mentions obligatoires :*

- Dénomination spéciale.
- Dénomination internationale, sauf si elle est contenue dans la dénomination spéciale.
- Dosage : en chiffres (les unités de mesure ou d'activité exprimée en abréviations conformes à la réglementation internationale).
- N° de lot sans la mention "lot n°".
- Date de péremption sans la mention "date limite d'utilisation" avec trois lettres identifiant le mois et les deux derniers chiffres de l'année (ex : JUL 87).
- Mentions réglementaires liées au régime des substances vénéneuses "Respecter les doses prescrites", "Ne pas avaler", "Ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale" imprimés en noir sur fond rouge.
- Code d'identification : en code barre normalisé "3 parmi 9".

● *Les mentions facultatives :*

- Le nom du laboratoire pharmaceutique.
- Les mentions utiles pour le bon usage du médicament (ex : voies d'administration, précautions d'emploi,...).

5.3. Etiquetage des spécialités pharmaceutiques inscrites sur les listes des substances vénéneuses

5.3.1. Définitions (article R. 5149 du CSP)

Se reporter au § 1. 1. 1.

5.3.2. Classification

(arrêté du 22 février 1990, *J.O. du 7 juin 1990*).

Les tableaux A, B et C sont supprimés.

Le tableau B est remplacé par le régime des stupéfiants.

Le tableau A est remplacé par la liste I, le tableau C par la liste II.

ARTICLE R. 5204 du CSP :

Les listes I et II comprennent :

Les médicaments ou préparations vénéneuses présentant pour la santé des risques directs ou indirects.

La liste I comprend les substances ou préparations et les médicaments et produits présentant les risques les plus élevés pour la santé.

ARTICLE R. 5190 du CSP :

Lorsqu'un médicament ou un produit non classé contient plusieurs substances ou préparations relevant d'un classement différent, il est soumis au régime le plus strict se rapportant au classement de ces substances ou préparations selon l'ordre décroissant suivant : stupéfiants, liste I, liste II.

5.3.3. Etiquetage des spécialités de la liste I et II (article R. 5201, R. 5207 du CSP).

● *L'emballage extérieur*

doit comporter **en plus** des mentions obligatoires figurant au chapitre 5.2. :

- un **espace blanc** de surface suffisante dans lequel sont inscrits le nom du pharmacien ou du médecin dispensateur,
- son adresse,
- son numéro d'ordre,
- et la posologie prescrite.

Cet espace est placé sous la **dénomination spéciale** de la spécialité pharmaceutique.

Cet espace est entouré d'un filet **rouge** pour la liste I
d'un filet **vert** pour la liste II

● *L'emballage extérieur et le récipient*

doivent comporter les mentions suivantes, en **caractères noirs sur fond rouge** :

- "**Respecter les doses prescrites**" pour les voies nasale, orale, perlinguale, sublinguale, rectale, vaginale, urétrale, injectable.
- "**Respecter les doses prescrites**" et "**ne pas avaler**" pour les autres voies.
- "**Ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale**" pour toutes les voies.

5.3.4. Etiquetage des spécialités suivant le régime des stupéfiants (R- 5201 et R- 5211).

- *L'emballage extérieur*

doit comporter **en plus** des mentions obligatoires figurant au chapitre 5.2. :

un **espace blanc** de surface suffisante, dans lequel sont inscrits :

- le nom du pharmacien ou du médecin dispensateur,
- son adresse,
- son numéro d'ordre,
- la posologie prescrite.

Cet espace est **placé** sous la dénomination spéciale de la spécialité pharmaceutique. Cet espace est entouré d'un simple **filet rouge**.

- *L'emballage extérieur et le récipient*

doivent porter les mentions suivantes, en **caractères noirs** sur **fond rouge** :

- "**Respecter les doses prescrites**" pour les voies nasale, orale, sublinguale, rectale, vaginale, urétrale et injectable.
- "**Respecter les doses prescrites**" et "**Ne pas avaler**" pour les autres voies.
- "**Ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale**" pour toutes les voies.

- *Chaque unité*

doit comporter un **numéro individuel** de référence.

6. ETIQUETAGE DES MÉDICAMENTS N'AYANT PAS FAIT L'OBJET D'UN CONDITIONNEMENT DESTINÉ AU PUBLIC ET CONTENANT UNE SUBSTANCE VÉNÉNEUSE

6.1. Liste I et liste II (article R. 5206)

Les récipients ou emballages contenant ces médicaments portent un étiquetage identique à celui des matières premières décrit en 1-1.

6.2. Stupéfiants (article R. 5211)

L'étiquetage de ces médicaments est identique à celui décrit en 1-1-4

7. ETIQUETAGE DES PRODUITS POUR ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

(Décret 90.872 du 27 septembre 1990 — *J.O. du 29 septembre 1990*)

L'étiquetage de ces médicaments ou produits comporte :

- Le nom du promoteur et son adresse.
- La référence de l'essai en cours.
- La référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de lot de fabrication, leur date de péremption.
- Les indications nécessaires à leur bonne conservation.
- L'inscription suivante : "Utilisation sous stricte surveillance médicale (art. R.5123 du Code de la Santé publique)".

8. ETIQUETAGES PARTICULIERS

8.1. Etiquetage lié à une forme galénique

8.1.1. Bains de bouche (Pharmacopée Française X^e édition)

L'étiquette du récipient ou celle de l'emballage indique :

- La teneur en principe actif dans 100 ml de préparation,
- Le mode de préparation si le bain de bouche est préparé à partir de solutions concentrées, de poudres ou de comprimés.

8.1.2. Collutoires (Pharmacopée Française X^e édition)

L'étiquette du récipient ou celle de l'emballage indique :

- La teneur en principe actif dans 100 ml de préparation.

8.1.3. Collyres (Pharmacopée Française X^e édition)

L'étiquette du récipient indique en particulier :

- Dans le cas des récipients multidoses, la durée d'utilisation comptée à partir de l'ouverture du récipient, après laquelle le contenu ne peut plus être utilisé.

L'étiquette du récipient ou celle de l'emballage indique en particulier :

- Le nom et la concentration du ou des agents antimicrobiens et de toute substance ajoutée à la préparation.

Dans le cas des préparations présentées en dose unique, chaque récipient qui, en raison de sa taille, ne peut porter d'étiquette, est marqué d'une référence établissant l'identité du contenu et la concentration du principe actif, mais l'étiquette de l'emballage indique, en toutes lettres, le nom et la concentration du principe actif.

8.1.4. Compresse imprégnées (Pharmacopée Française X^e édition)

L'étiquette de l'emballage indique :

- La teneur en principe actif par centimètre carré de matériau de la compresse imprégnée.
- Eventuellement :
 - . la nature du support,
 - . la nature de la substance d'imprégnation.

8.1.5. Préparations pharmaceutiques pressurisées (Pharmacopée Française X^e édition)

L'étiquette du récipient et celle de l'emballage indiquent :

- le mode d'emploi,
- la mention d'agiter le récipient avant l'emploi, si nécessaire,
- si nécessaire, les précautions à prendre, par exemple :
 - . ne pas inhaler
 - . éviter le contact avec les yeux et autres muqueuses,
- que le récipient ne doit pas être conservé ou exposé à une température supérieure à 50° C et ne doit pas être exposé au soleil,
- dans le cas de récipients à valve doseuse, la quantité en principe actif d'une unité de pulvérisation,
- que le récipient ne doit pas être endommagé et qu'il ne doit pas être détruit par le feu.

8.1.6. Pommades (Pharmacopée Française X^e édition)

L'étiquette du récipient indique :

- Le nom et la concentration de tout agent antimicrobien incorporé dans la préparation.
- La mention "stérile" si nécessaire.

N.B. : Pour les pommades ophtalmiques, l'étiquette de l'emballage également doit comporter le nom et la concentration de tout agent antimicrobien ainsi que de toute substance ajoutée à la préparation.

8.1.7. Lyophilisats (Pharmacopée Française X^e édition)

Dans le cas des lyophilisats pour préparations injectables, l'étiquette du récipient indique en plus :

- La nature ou la composition du solvant, ainsi que la quantité à ajouter.
- Le délai d'utilisation de la préparation reconstituée.

8.1.8. Ampoules

Si le conditionnement est trop petit et ne peut recevoir toutes les mentions obligatoires, les ampoules peuvent ne porter que les indications suivantes (Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens, n°277, 1984) :

- Dénomination spéciale.
- Numéro de fabrication.
- Date de péremption.
- Composition quantitative en principes actifs et voie d'administration (sauf dérogation accordée par le Ministre chargé de la santé).

N.B. Quand le produit est uniquement destiné à **une** voie d'administration (Pharmacopée Française), il doit porter la mention :

"Exclusivement destinée à l'administration par voie sous-cutanée (ou intramusculaire)"
- ex : Suspension injectable de corticotropine ou d'hydroxyde de zinc.

● *Contenant des substances inscrites aux tableaux des substances vénéneuses*

Dans le cas où les impressions sont réalisées directement sans utiliser d'étiquettes (*circulaire du ministère de la Santé Publique et de la Sécurité Sociale du 10 mai 1972*), toutes les inscriptions seront de couleur rouge-orangé. Toutefois, les mentions obligatoires pourront apparaître en lettres évidées sur une bande rouge-orangé.

● *Contenant des solutés sclérosants (Formulaire National)*

Les ampoules contenant ce type de solutés doivent porter de façon apparente la mention : "Attention, soluté sclérosant."

● *Contenant des solutés hypertoniques*

Les mentions spécifiques doivent être portées de façon apparente sur fond bleu.

Des mentions diverses existent selon la nature du soluté injectable et son volume (Formulaire National).

Exemples de mentions à faire figurer :

- "Soluté hypertonique alcalinisant" (bicarbonate de sodium hypertonique).
- "Attention, soluté hypertonique - A diluer avant emploi" (Ampoules ≤ 20 ml de chlorure de sodium à une concentration $< 30\%$).
- "Attention soluté hypertonique - A utiliser sous contrôle médical" (Ampoules > 20 ml de chlorure de sodium à une concentration $< 30\%$).
- "Soluté hypertonique - A injecter lentement" (glucose à une concentration $> 10 \%$).

8.1.9. Liquides pour administration orale

L'étiquette du récipient pour **gouttes** indique :

- le nombre de gouttes par millilitre de préparation ou par gramme de préparation, lorsque la dose est mesurée en gouttes.

Si le liquide est obtenu après reconstitution de poudres ou de granulés, l'étiquetage doit indiquer :

- le mode de préparation de la solution ou de la suspension,
- les conditions et la durée de conservation après reconstitution.

8.2. Etiquetage lié à l'utilisation du produit

8.2.1. Préparations radiopharmaceutiques (Pharmacopée Française X^e édition)

Définitions

Les préparations radiopharmaceutiques sont des préparations contenant un ou plusieurs radionucléides.

Un nucléide est une espèce atomique caractérisée par le nombre de protons et de neutrons contenus dans son noyau (et, par conséquent, par son numéro atomique et son nombre de masse) et par l'état énergétique de son noyau. Les isotopes d'un élément sont des nucléides ayant le même numéro atomique mais des nombres de masse différents. Les radionucléides, c'est-à-dire les nucléides qui sont radioactifs, se transforment spontanément en d'autres nucléides.

Etiquetage

L'étiquette du récipient indique :

- le nom de la préparation,
- le nom du fabricant,
- un numéro d'identification,
- pour une préparation liquide, la radioactivité totale du contenu du récipient ou la teneur en radioactivité par millilitre à la date et, si nécessaire, à l'heure indiquée ainsi que le volume du liquide dans le récipient,
- pour une préparation solide par exemple un produit cryodesséché, la radioactivité totale du contenu à la date et, si nécessaire, à l'heure indiquée,
- pour des capsules, la radioactivité de chaque capsule à la date et, si nécessaire, à l'heure indiquée ainsi que le nombre de capsules dans le récipient.

L'étiquette de l'emballage porte en plus les informations suivantes :

- la mention "usage médical",
- la voie d'administration,
- la durée de validité ou la date de péremption,
- le nom et la concentration du ou des agents microbiens ajoutés,
- la mention d'une conservation particulière.

8.2.2. Solutions pour hémodialyse (Pharmacopée Française, X^e édition)

L'étiquette du récipient indique :

- la formule de la solution concentrée exprimée en grammes par litre,
- le volume de solution dans le récipient,
- si la solution est stérile et/ou apyrogène,
- les conditions de conservation,
- que la solution ne doit pas être utilisée si elle contient des particules solides,
- que la solution concentrée doit être diluée au moment de l'emploi avec de l'eau de qualité appropriée,
- que le volume à utiliser doit être mesuré exactement,
- la formule ionique de la solution diluée prête à l'emploi en millimoles par litre,
- le taux de dilution à pratiquer.

8.2.3. Solutions prêtes à l'emploi pour dialyse péritonéale et solutions injectables pour hémofiltration (Pharmacopée Française, X^e édition)

L'étiquette du récipient indique en particulier :

- la formule de la solution prête à l'emploi pour dialyse péritonéale ou pour hémofiltration exprimée en grammes par litre et en millimoles par litre,
- le volume de la solution prête à l'emploi pour dialyse péritonéale ou par hémofiltration dans le récipient et, s'il est inférieur, la capacité nominale du récipient,
- la mention "stérile et apyrogène",
- la mention "vérifier la limpidité de la solution avant l'emploi",
- les conditions de conservation.

8.2.4. Préparations antiseptiques (Pharmacopée Française, X^e édition)

L'étiquette du récipient et celle de l'emballage indiquent en particulier :

- la concentration en principes actifs,
- la nature de l'activité,
- les indications,
- la durée de contact nécessaire,
- l'inactivation par des substances interférentes,
- les incompatibilités,
- la date limite d'utilisation.

8.2.5. Vaccins ou immunosérums pour usage humain (Pharmacopée Française, X^e édition)

L'étiquette de chaque récipient et celle de chaque emballage indiquent, sauf indication contraire dans la monographie :

- le nom de la préparation,
- le numéro du lot final ou autre référence,
- la voie d'administration,
- les conditions de conservation,
- la date de péremption ; dans le cas des récipients de 1 ml ou moins, conditionnés en emballage unitaire, la date de péremption peut être omise sur l'étiquette du récipient, à condition qu'elle figure sur celle de l'emballage extérieur, accompagnée de l'indication que le récipient doit rester dans l'emballage jusqu'au moment de l'utilisation.

L'étiquette de l'emballage comporte, en plus, les informations suivantes :

- le nom et la quantité de tout agent antimicrobien ou de toute autre substance ajoutés au vaccin ou à l'immunosérum,
- la mention des substances susceptibles de provoquer des réactions secondaires, des contre-indications pour l'utilisation du vaccin ou de l'immunosérum, si l'information ne figure pas dans la notice jointe à l'emballage,
- Dans le cas des vaccins et des immunosérums cryodesséchés :
 - le nom ou la composition et la quantité du liquide à ajouter,
 - la mention "à utiliser immédiatement après reconstitution",
- Le nom et l'adresse du fabricant.

N.B. : Doivent figurer en plus les informations suivantes :

Pour les immunosérums :

Sur l'emballage : le nom de l'espèce animale d'origine.

Sur l'emballage et sur le récipient : le nombre d'unités internationales par millilitre lorsqu'elles existent.

Pour les vaccins :

Sur l'emballage et sur le récipient : la dose humaine recommandée.

8.2.6. Immunoglobulines humaines (Pharmacopée Française X^e édition)

L'étiquette du récipient et celle de l'emballage indiquent :

- dans le cas d'un produit liquide, le volume de préparation dans le récipient et la teneur en protéines exprimée en grammes par litre,
- dans le cas d'un produit cryodesséché, la quantité de protéines dans le récipient,
- la voie d'administration,
- le nombre d'unités internationales dans chaque récipient.

L'étiquette de l'emballage ou la notice jointe indique en outre :

- Dans le cas du produit cryodesséché, le nom ou la composition et le volume du liquide à ajouter.

8.2.7. Produits sanguins

● Récipients en matière plastique pour le sang (Pharmacopée Française X^e édition)

L'étiquette du récipient indique en particulier :

- le nom et l'adresse du fabricant,
- un numéro de lot permettant de connaître les antécédents du récipient et de la matière plastique dont celui-ci est composé.

L'étiquette de l'enveloppe protectrice ou du récipient visible à travers l'enveloppe indique :

- la date de péremption,
- que le récipient une fois retiré de son enveloppe protectrice doit être utilisé avant 10 jours.

● *Sang humain (Pharmacopée Française X^e édition)*

L'étiquette du récipient indique :

- le nom de la préparation,
- le nom et l'adresse du producteur,
- le numéro de référence,
- le groupe sanguin ABO,
- le groupe Rh : "Rh positif" ou "Rh négatif",
- la composition et le volume de solution anticoagulante,
- la date de prélèvement du sang,
- la date à partir de laquelle le sang ne doit être utilisé pour la transfusion,
- les conditions de conservation,
- la mention "le sang ne doit pas être utilisé pour la transfusion s'il présente des signes visibles d'hémolyse ou d'autres détériorations",
- dans le cas du sang du groupe O, une mention que le sang ne doit être administré qu'à un sujet ayant un sang de ce groupe, sauf si l'absence d'hémolysines a été démontrée par un essai approprié.

● *Solution d'Albumine humaine et solution de protéines plasmatiques humaines*

L'étiquette du récipient indique en particulier :

- le nom de la préparation,
- le volume de la préparation,
- la teneur en protéines, exprimée en grammes par litre,
- la teneur en sodium, exprimées en millimoles par litre,
- la mention que le produit ne doit pas être utilisé s'il est devenu trouble ou s'il s'est formé un dépôt,
- le nom et la concentration de toute substance ajoutée (par exemple les stabilisants),
- un avertissement qu'une fois entamé, le contenu du récipient doit être utilisé dans les 3 heures et que tout produit non utilisé doit être rejeté.

N.B. Pour l'albumine humaine, faire figurer en plus sur le récipient :

- l'origine physiologique, veineuse ou placentaire, du produit.

Des mentions particulières figurent à la Pharmacopée pour d'autres produits sanguins. Il convient donc de se rapporter à la monographie correspondante.

● *Fibrinogène humain cryodesséché (Pharmacopée Française X^e édition)*

L'étiquette du **réipient** indique en particulier :

- la quantité de fibrinogène dans le réipient,
- le volume d'eau pour préparations injectables nécessaire pour reconstituer la préparation,
- que la préparation doit être utilisée immédiatement après reconstitution,
- que la préparation reconstituée ne doit pas être utilisée si la dissolution est incomplète ou s'il se forme un gel,
- que la préparation doit être administrée à travers un filtre approprié,
- la date de péremption,

L'étiquette de l'**emballage** ou la **notice** accompagnant l'emballage indiquent le nombre de donneurs à partir duquel le produit est préparée.

● *Facteur VIII de coagulation sanguine humain cryodesséché (Pharmacopée Française X^e édition)*

L'étiquette du **réipient** et celle de l'**emballage** indiquent en particulier :

- le nombre d'unités internationales dans le réipient,
- la quantité de protéines dans le réipient,
- la quantité éventuelle d'héparine dans le réipient,
- les conditions de conservation,
- la quantité d'eau pour préparations injectables à ajouter pour reconstituer la préparation,
- que la préparation reconstituée ne doit pas être utilisée si la dissolution est incomplète ou s'il s'est formé un caillot.

L'étiquette du **réipient** ou la **notice** jointe indique :

- que le contenu doit être utilisé en une seule fois,
- le nom et la quantité de toute substance ajoutée,
- que la préparation ne peut être garantie comme étant exempte du virus de l'hépatite,
- la teneur maximale en fibrinogène,
- si la préparation peut être utilisée pour le traitement de la maladie de von Willebrand.

● *Facteur IX de coagulation sanguine humain cryodesséché (Pharmacopée Française X^e édition)*

L'étiquette du **réipient** et celle de l'**emballage** indiquent, en particulier :

- le nombre d'unités internationales par réipient,
- la quantité éventuelle d'héparine par réipient,

- le nom et le volume du liquide nécessaire pour reconstituer la préparation,
- que le contenu doit être utilisé immédiatement après la reconstitution et en une seule fois,
- que la préparation reconstituée ne doit pas être utilisée si elle présente un trouble ou si la dissolution est incomplète,
- les conditions de conservation.

L'étiquette du **réceptacle** ou la **notice** jointe indique :

- le nom et la quantité de toute substance ajoutée,
- la quantité des protéines dans chaque **réceptacle**,
- que la préparation ne peut être garantie comme étant exempte d'agents d'infections transmissibles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Collectif : *Présentation unitaire des médicaments destinés aux établissements hospitaliers. Cahier des charges — Aspects techniques*. Associations régionales des pharmaciens hospitaliers. Paris, Novembre 1984.
- [2] Annuaire LP 89, Edition de Santé, Paris.
- [3] Code de la Santé publique - Edition *Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens*, juin 1989
- [4] Décret n° 88-1232 du 29 décembre 1988 relatif aux substances et préparations et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie). *J.O.* du 31 Décembre 1988.
- [5] Formulaire National, Edition Maisonneuve.
- [6] *Pharmacopée Européenne*. Edition Maisonneuve
- [7] *Pharmacopée Française*, X^e édition. Edition Maisonneuve
- [8] "Substances vénéneuses : tableaux, exonérations, législation, réglementation". Brochure n° 1209 du *Journal officiel*.
- [9] Recommandations de la commission d'éthique professionnelle sur l'information du médicament (CEPIM). *Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens*, n° 277, 1984.